

Rec'd PCT/PTO 19 JUL 2005
PCT/JP2004/000291

10/542577
16.1.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

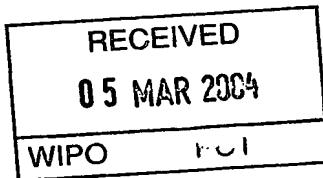
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 1月20日

出願番号
Application Number: 特願2003-010494

[ST. 10/C]: [JP2003-010494]

出願人
Applicant(s): 財団法人化学及血清療法研究所



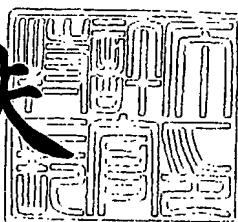
Best Available Copy

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b).

2004年 2月19日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3010880

【書類名】 特許願
【整理番号】 JP429
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61L 15/44
A61L 15/64
【発明者】
【住所又は居所】 熊本県熊本市大窪一丁目 6 番 1 号 財団法人化学及血清療法研究所内
【氏名】 内田 隆徳
【発明者】
【住所又は居所】 熊本県菊池郡旭志村川辺四の西沖 1314-1 財団法人化学及血清療法研究所 菊池研究所内
【氏名】 新屋 希子
【発明者】
【住所又は居所】 熊本県熊本市大窪一丁目 6 番 1 号 財団法人化学及血清療法研究所内
【氏名】 嘉悦 洋
【特許出願人】
【識別番号】 000173555
【住所又は居所】 熊本県熊本市大窪一丁目 6 番 1 号
【氏名又は名称】 財団法人 化学及血清療法研究所
【代表者】 内野 紗自
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 056568
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
【発明の名称】 止血用材料
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 有効成分としてトロンビン成分及びフィブリノゲン成分を含む止血用材料において、補強材として生体吸収性合成不織布を使用することを特徴とする止血用材料。

【請求項 2】 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項 1 記載の止血用材料。

【請求項 3】 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求項 1 または 2 に記載の止血用材料。

【請求項 4】 少なくともトロンビンが予め生体吸収性合成不織布に固定化されていることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の止血用材料。

【請求項 5】 血液凝固第 XIII 因子、プロテアーゼ抑制剤、塩化カルシウムから選択される少なくとも一つの添加剤を含む請求項 1 から 4 のいずれかに記載の止血用材料。

【請求項 6】 トロンビン、フィブリノゲン及び血液凝固第 XIII 因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項 1 から 5 のいずれかに記載の止血用材料。

【請求項 7】 止血用材料としての、基材として生体吸収性合成不織布、並びに有効成分としてトロンビン成分及びフィブリノゲン成分の組み合わせの使用。

【請求項 8】 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項 7 記載の使用。

【請求項 9】 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求項 7 または 8 に記載の使用。

【請求項 10】 血液凝固第 XIII 因子、プロテアーゼ抑制剤、塩化カルシウムから選択される少なくとも一つの添加剤を含む請求項 7 から 9 のいずれかに

記載の使用。

【請求項 1 1】 当該血液凝固第XIII因子がフィブリノゲン成分中に含有されている請求項 7 から 10 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 2】 当該トロンビン、フィブリノゲン及び血液凝固第XIII因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項 7 から 11 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 3】 止血用材料としての、有効成分としてトロンビンが固定化された生体吸収性合成不織布及び有効成分としてフィブリノゲン成分の組み合わせの使用。

【請求項 1 4】 当該トロンビンが固定化された生体吸収性合成不織布が、生体吸収性合成不織布をトロンビンを含む溶液に浸漬する工程、及び該工程で得られた不織布を凍結乾燥する工程、を含む工程により作製されることを特徴とする請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 5】 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項 1 3 または 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求項 1 3 から 1 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 7】 血液凝固第XIII因子、プロテアーゼ抑制剤、塩化カルシウムから選択される少なくとも一つの添加剤を含む請求項 1 3 から 1 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 8】 当該塩化カルシウムがトロンビン成分とともに生体吸収性合成不織布に固定化されている請求項 1 3 から 1 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 9】 当該血液凝固第XIII因子がフィブリノゲン成分中に含有されている請求項 1 3 から 1 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 0】 当該トロンビン、フィブリノゲン、及び血液凝固第XIII因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項 1 3 から 1 9 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 1】 有効成分としてトロンビンが固定化された生体吸収性合成

不織布、及び有効成分としてフィブリノゲンを含む容器、を含むキット。

【請求項22】 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項21記載のキット。

【請求項23】 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求21または22に記載のキット。

【請求項24】 添加剤として塩化カルシウム、血液凝固第XIII因子、プロテアーゼ抑制剤から選択される少なくとも一つを含む請求項21から23のいずれかに記載のキット。

【請求項25】 当該塩化カルシウムがトロンビンの添加剤として生体吸収性合成不織布中に添加されている請求項21から24のいずれかに記載のキット。

【請求項26】 当該血液凝固第XIII因子がフィブリノゲンを含む容器に含まれる請求項21から25のいずれかに記載のキット。

【請求項27】 当該トロンビン、フィブリノゲン、及び血液凝固第XIII因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項21から26のいずれかに記載のキット。

【請求項28】 当該トロンビン固定化生体吸収性合成不織布が、生体吸収性合成不織布をトロンビンを含む溶液に浸漬する工程、及び該工程で得られた不織布を凍結乾燥する工程、を含む工程により作製されることを特徴とする請求項21から27のいずれかに記載のキット。

【請求項29】 基材として生体吸収性合成不織布、有効成分としてトロンビン成分を含有する容器、及び有効成分としてフィブリノゲン成分を含有する容器を含む止血用キット。

【請求項30】 当該生体吸収性合成不織布の材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体からなる群より選択される材料を含む請求項29記載の止血用キット。

【請求項31】 当該生体吸収性合成不織布がポリグリコール酸を材料とする不織布である請求項29または30に記載の止血用キット。

【請求項32】 添加剤として、血液凝固第XIII因子、プロテアーゼ抑制剤、塩化カルシウムから選択される少なくとも一つを含む請求項29から31のいずれかに記載の止血用キット。

【請求項33】 当該血液凝固第XIII因子がフィブリノゲン成分中に含有されている請求項29から32のいずれかに記載の止血用キット。

【請求項34】 当該トロンビン、フィブリノゲン及び血液凝固第XIII因子がヒト血液由来または遺伝子組換え技術により生産される請求項29から33のいずれかに記載の止血用キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、有効成分としてトロンビン成分及びフィブリノゲン成分を含む止血用材料において、補強材として生体吸収性合成不織布が使用される止血用材料に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

医療現場において止血管理は極めて重要な位置づけにあり、特に、外科手術においては、止血操作は多大な労力と時間を必要とし、最大の作業の一つといえる。Fallotの四徴根治術を例に挙げると、約5時間の手術時間のうち2時間強の時間が止血操作に使われるという報告もある。止血操作に割く時間を短くすることは、手術時間の短縮化に大いに寄与するといえる。

【0003】

更に、止血においては、それに要する時間の短縮化のみならず、止血に至るまでの出血量を最小限に抑え、確実に止血することが要求される。出血は、大量であれば致命的になったり、後に重篤な合併症を引き起こしたりする。また、確実に止血されていなければ、術中あるいは術後の再出血を招く。術中に再出血すれば、量はわずかでも操作を行っている術野の視野を妨げ、容易な操作をも困難なものとすることもある。術後の再出血は、ドレーンからの排液を増やし、感染の機会を増大させて、術後管理を困難にする。そして、最悪の場合には、止血のた

めに再手術を必要とする場合もある。心臓血管外科領域では、3%の患者が再手術を余儀なくされているという報告もある。従って、手術時間の短縮化および出血量を減らし確実な止血をすることは、医師の負担および患者への侵襲を軽減するためには解決が切望されている問題である。

【0004】

ここで、一般的な止血方法を挙げると、①機械的な方法で行う方法と、②局所の凝固機能を促進させる方法がある。そして、通常、結紮、縫合などの機械的な方法で行う止血方法で止血が困難な局所の止血を行う場合に、局所止血剤または充填剤といわれる材料が止血に用いられる。局所止血剤を用いる場合は、通常、コラーゲン繊維、乾燥トロンビン末、酸化セルロース、ゼラチン剤、フィブリン接着剤などを出血部位に散布あるいは貼布し、5～10分間程圧迫する方法が用いられる。現在の止血法では、止血のためにかなりの手術時間を割かれ、また、結紮糸の滑脱や局所止血剤による不確実な止血から起こる再出血等の前述したような問題がある。

【0005】

このうち、フィブリン接着剤を用いた止血方法について詳述すると、本剤はフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液を創傷部位に重層するか、もしくはスプレー器具を用いて混合塗布することにより、組織の接着・閉鎖・止血等に使用される。しかしながら、フィブリン接着剤単独では、出血の勢いが強く出血量も多い動脈性出血の止血に用いると、液状である当該混合成分が血流により流されてしまうことがあり、効果的な止血は困難となる。

【0006】

このフィブリン接着剤の構成成分を各種基材に固定化し、シート状製剤を作製する試みも行われている。そのような基材としては、生体吸収性／生分解性の材料である、ゼラチン、コラーゲン等の天然由来成分や、ポリエチレングリコールやポリグリコール酸等の合成高分子材料等が使用されている。そのような一例として、ウマ由来のコラーゲンにフィブリノゲン及びトロンビンを固定化したシート製剤（例えば、特許文献1）が実用化されている。しかしながら、本シート製剤の基材であるコラーゲンは厚みがあり、比較的硬質であるため、止血したい創

傷部位での密着性が低く、効果的な止血は困難な場合もある。また、本シート製剤は、基材が馬コラーゲンであり、かつトロンビンは牛由来であり、ヒト以外の動物成分が使用されているため、異種タンパクに対する抗体の出現やプリオントン病等の人畜共通感染症の危険性が存在するため理想的なものとは言い難い。フィブリリン接着剤を止血に使用する場合、他の局所止血剤に比較して異物反応は軽微であるという利点は有するものの、上述のような問題点もある。

【0007】

これらの問題を解決するには、短時間の止血が可能であり、出血量を最小限に抑え、確実な止血が可能なフィブリリン接着剤を開発することが一つの方策である。この際、フィブリリン接着剤にはヒトと同じ成分で感染因子の存在しない凝固因子から成り、さらに止血効果を十分に発揮するためにシート状の剤型をとり、シートは厳選工夫された素材により、その材質も生体に安全であることが求められる。

【0008】

【特許文献1】

特公昭61-34830号公報

【0009】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者は上記の諸問題に鑑み、鋭意検討した結果、有効成分としてトロンビン成分及びフィブリノゲン成分を含有する止血用材料において、生体吸収性材料の中でも特に不織布に加工された生体吸収性合成不織布を補強材として使用することを特徴とする止血用材料が極めて優れた止血効果を有することを見出し本発明を完成するに至った。以下、発明の詳細を説明する。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明に使用される生体吸収性合成不織布は、生体吸収性の合成纖維からなる不織布であれば、特に限定されるものではない。ここで、生体吸収性の合成纖維とは、異物として生体に対する炎症惹起性が低く、時間経過と共に生体内に吸収および/または分解されるものを言う。また、本不織布は、いかなる患部にも確

実に被覆可能なように適度な柔軟性と伸縮性を有することが好ましい。例えば、そのような不織布を形成しうる合成纖維として、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、またはグリコール酸及び乳酸の共重合体などを不織布に加工したものが使用可能である。中でも、ポリグリコール酸を不織布に加工した生体吸収性合成不織布は、本目的に極めて好ましい素材である。

【0011】

当該不織布の形状としては特に限定されるものではないが、種々の用途への適用しやすさの観点からシート状であることは好ましい形状の一つである。

【0012】

また、当該成分に加えて、薬学的に許容しうる安定剤及び添加剤を添加してもよい。そのような添加剤及び安定剤の例として、例えば、血液凝固第XIII因子（好ましくはヒト血液由来または遺伝子組換え技術により得られたもの）、塩化カルシウム、プロテアーゼ抑制剤（例えば、アプロチニン等）、アルブミン、アミノ酢酸、ポリエチレングリコール、アルギニン、ヒアルロン酸ナトリウム、グリセリン、及びマンニトールなどがある。

【0013】

トロンビン、フィブリノゲン及び血液凝固第XIII因子としては、ヒト血液由来または遺伝子組換え技術により得られるものが好ましい。

【0014】

本発明の止血用材料は、最終的に、生体吸収性合成不織布に有効成分としてトロンビン及びフィブリノゲンが含まれるものであれば特にその剤型は問わない。

【0015】

ただし、術場での使いやすさを考慮すると、トロンビンが予め固定化された生体吸収性合成不織布は柔軟性が保持されており、その扱い易さ、さらに止血効果の観点から好ましい態様の一つとなる。

【0016】

また、トロンビンとフィブリノゲンを予め生体吸収性合成不織布に固定化する場合は、トロンビンとフィブリノゲンが反応して安定化フィブリンを形成することがないよう、各々の成分が互いに遮断された環境下で不織布に固定化されるか

、または有機溶剤に各粉末を懸濁して不織布に噴きつける、などの処理が必要である。

【0017】

本発明の止血用材料の具体的なキット構成としては、

- ①トロンビン固定化生体吸収性合成不織布及びフィブリノゲン成分
- ②生体吸収性合成不織布、トロンビン成分及びフィブリノゲン成分

を基本構成とし、さらにこれに上述した添加剤や安定剤を適宜含むものである。

【0018】

①の場合、トロンビン固定化生体吸収性合成不織布をフィブリノゲン成分を含む溶液に浸漬後、または当該溶液を不織布にスプレーなどによる塗布後、使用される。当該トロンビン固定化生体吸収性合成不織布は、1) トロンビンを生理食塩水または緩衝液に溶かし、さらに選択的にそのトロンビン溶液に添加剤として、塩化カルシウムを適宜加える、2) 当該トロンビン溶液に生体吸収性合成不織布を浸漬し、-80℃、2時間凍結後、乾燥する、ことにより製造される。

【0019】

②の構成の場合、例えば市販のフィブリノゲン接着剤（例えば、ボルヒール（製品名：化学及血清療法研究所製））の調製方法に従い調製されたトロンビン成分を含む溶液及びフィブリノゲン成分を含む溶液に、生体吸収性合成不織布を順次浸漬後、または各溶液をスプレーなどを用いて同時に不織布に塗布後、使用される。

【0020】

また、いずれの構成においても、フィブリノゲン成分を含む溶液中に、血液凝固第XIII因子やプロテアーゼ抑制剤を添加してもよい。

【0021】

本発明により得られる止血用材料は、高い粘着性、適度な強度、柔軟性および伸縮性を有することから、様々な形状の出血部位においても密着被覆が可能であり、噴出性出血から滲出性出血まで種々の出血状態に対して迅速な止血が可能となる。

【0022】

【0023】

また、本発明の止血用材料の基材として使用されるポリグリコール酸系生体吸収性不織布は既に医療用として使用されており、生体に吸収され水と二酸化炭素に分解されることから、安全性も実証されているものである。

【0024】

このように本発明の止血用材料は、局所出血に簡便かつ早急に対処が可能であり、圧迫止血と血液凝固反応により効果的な止血を可能とする。しかも、いずれの成分も生体に安全なものを用いているため医療現場で安心して利用できる。

【0025】

以下、本発明の実施例を示し本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0026】

【実施例】

【0027】

《実施例1：トロンビン固定化シートの作製》

本発明のトロンビン固定化シートの作製は以下の方法に従って行った。

5%ヒト血清アルブミンを含む溶液に、塩化カルシウムを40mM加え、トロンビンを最終濃度500単位/mlの濃度で添加する。この溶液を、ポリグリコール酸からなる生体吸収性合成不織布（製品名：ネオペール／グンゼ（株），厚さ：0.15mm）を底に敷いた容器に厚さ1mmとなるように注ぐ。このシートを-80℃で2時間凍結後、乾燥させたものをトロンビン固定化シートのサンプルとする（固定化されたトロンビンの量：50単位/cm²）。

【0028】

《実施例2：噴出性出血に対する止血試験》

実施例1で作製されたトロンビン固定化シートのフィブリノゲン溶液との併用による噴出性出血に対する止血効果を比較検討する。

具体的な評価方法を以下に示す。

- ①供試ウサギをネンプタール（20～35mg/kg）麻酔下で開腹した。
- ②ヘパリンを300U/kg静脈内投与した。

③21Gの針で腹大動脈に穴を開け、噴出性出血を作製した。

④各群以下の方法で止血を試みた。なお、止血は血液が噴出した状態で行った。

＜第1群：トロンビン固定化シート+フィブリノゲン溶液＞

実施例1で作製されたトロンビン固定化シート（2×2cm）にフィブリノゲン溶液（製品名：ボルヒール／（財）化学及血清療法研究所、A液を約0.7mL）をスプレー塗布し、直ちに出血部位に当て、1分間軽く圧迫した。

＜第2群 ポリグリコール酸系不織布+フィブリン糊＞

実施例1において基材として使用したポリグリコール酸系生体吸収性合成不織布（製品名：ネオベール／グンゼ（株）、2×2cm）に、フィブリン接着剤（製品名：ボルヒール／（財）化学及血清療法研究所、フィブリノゲン含有溶液（A液）及びトロンビン含有溶液（B液）を各約0.7mL）をスプレー塗布し、直ちに出血部位に当て、1分間軽く圧迫した。

＜第3群：コラーゲンシート＞

フィブリン接着剤の成分が固定化されたコラーゲンシート製剤（製品名：タココンブ／鳥居薬品（株）：フィブリノゲン及びトロンビン等の成分が、スポンジ状のウマコラーゲンのシートを支持体とし、シートの片面に真空乾燥により固着されたもの：2×2cm）を出血部位に当て、1分間軽く圧迫した。

⑤処置後出血の有無を確認し、出血がある場合は最大3回まで同様の処置を繰り返した。

⑥止血完了後5分間再出血の有無を観察した。

【0029】

その結果、表1に示すとおり、第1群のトロンビン固定化シートとフィブリノゲン溶液の併用により、本モデルによる噴出性出血は1回の止血処置で確実に止血することができた。また、第2群のポリグリコール酸系不織布にフィブリン接着剤をスプレーした場合には、1回の止血処置で止血できない例がありわずかながら第1群には劣るもの、高い止血効果が確認された。これに対し、第3群のコラーゲンシートでは1回の止血処置で止血されることは少なかった。なお、止血完了後の再出血はいずれの群にもみられなかった。

【0030】

【表1】

群	出血部位の数	処置回数		
		1回目	2回目	3回目
第1群	7	7	0	0
第2群	7	6	1	0
第3群	7	2	3	2

【0031】

《実施例3：滲出性出血に対する止血試験》

実施例1で作製されたトロンビン固定化シートのフィブリノゲン溶液との併用による滲出性出血（oozing）に対する止血効果を比較検討する。

具体的な評価方法を以下に示す。

- ①供試ウサギをネンブタール（20～35mg/kg）麻酔下で開腹した。
- ②ヘパリンを300U/kg静脈内投与した。
- ③肝臓の右葉、内側左葉または外側左葉に、径1.5cmの皮ポンチで深さ4mmの円形の創傷をつくり、その部分をメスで切除した。
- ④創傷からの出血を10秒間ガーゼに吸収して重量を測定した（0.68g）。群間で出血量に差はなかった。
- ⑤実施例2と同様の群構成で止血処置を行った。
- ⑥それぞれの止血処理時間と5分間の出血をガーゼに吸収して重量を測定した。5分間経った時点で創面からの出血がみられた場合には、それぞれの止血処置と出血量の測定を繰り返し行った。
- ⑦止血処置は最大3回まで実施し、止血までに要した止血処置の回数と、止血処置開始から止血までの出血の総重量で評価した。

【0032】

その結果、表2に示すとおり、第1群のトロンビン固定化シートとフィブリノゲン溶液の併用により、本モデルによる滲出性出血は1回の止血処置で完全に止血することができ、止血処置後の出血量（止血されるまでの出血量）も極めて少量に抑えられた。第2群のポリグリコール酸系不織布にフィブリン接着剤をスプ

レーした場合には、止血処置後の総出血量は、トロンビン固定化シートとフィブリノゲン溶液の併用時より多少多い傾向はあったが、1回の止血処置で止血された。これに対し、第3群のコラーゲンシートでは1回の止血処置で止血されることはなく、3回止血処置を繰り返しても止血できない場合もあった。さらに、止血処置後の総出血量も多かった。

【0033】

【表2】

群	出血部位の数	止血処置回数			止血処置後の総出血量 (g/5min × 処置回数)
		1	2	3	
第1群	7	7	0	0	0.05±0.033
第2群	5	5	0	0	0.11±0.055
第3群	5	0	3	2*	6.41±5.736

【0034】

*：3回目の処置後も止血不可

本発明によるフィブリノゲン成分及びトロンビン成分が被覆された生体吸収性合成不織布は、実施例2及び3にあるように止血処置時間が1分間という極めて短時間で行ったにも関わらず、確実な止血が可能であった。

【0035】

【発明の効果】

本発明による止血用材料は、

- ・様々な状態の出血（噴出性出血から滲出性出血）に対応可能で、出血量を最小限に抑え、確実な止血ができる。
- ・安全性に優れている。
- ・経時的に吸収される。
- ・伸縮性・柔軟性に優れている。
- ・広範囲に亘る止血も可能である。
- ・炎症反応が軽微であるかまたは全く惹起しない。

のような性質を有しており、理想的な局所止血用材料となることが明らかになつ

た。

【0036】

本発明により、様々な領域の外科手術を始めとする各種医療分野において、安全、迅速かつ確実に止血を行うことのできる生体吸収性合成不織布からなる止血用材料を提供することが可能となった。

【書類名】

要約書

【要約】

【課題】 安全かつ効果的な止血用材料を提供する。

【解決手段】 有効成分としてトロンビン成分及びフィブリノゲン成分を含む止血用材料において、補強材としてポリグリコール酸等からなる生体吸収性合成不織布を使用することを特徴とする止血用材料。当該止血用材料においてトロンビンが生体吸収性合成不織布に固定化されていることを特徴とする止血用材料。本発明の止血用材料を用いると、噴出性出血及び滲出性出血のいずれに対しても迅速かつ確実な止血が可能となる。

【選択図】

なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-010494
受付番号	50300074889
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成15年 1月21日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 1月20日

次頁無

出証特2004-3010880

出願人履歴情報

識別番号

[000173555]

1. 変更年月日 1996年 3月 4日

[変更理由]

住所変更

住 所

熊本県熊本市大窪一丁目6番1号

氏 名

財団法人化学及血清療法研究所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.